



Labornachrichten April 2014

Genetische Defekte des Hämoglobins

Teil 3: Hämoglobinopathien und ihre Labordiagnostik

Auf Grund eines Aminosäureaustauschs innerhalb der Proteinkomponente des β -, ganz selten auch des α -Globinkomplexes kommt es bei den Hämoglobinopathien zur Produktion von Hämoglobinen mit abweichender Aminosäuren-Sequenz (anormalen Hämoglobinen).

HbS (Sichelzellerkrankheit)

Heterozygote Merkmalsträger sind klinisch meist symptomlos, besitzen aber eine relative Resistenz gegen Malaria, da das mutierte Sichelzell-Hämoglobin die pausenlose Produktion des Enzyms der Hämoxidase 1 bewirkt, das damit auch das bei der Malaria zerstörerisch wirkende freie Häm entgiftet.

Die Sichelzellerkrankheit ist weltweit die häufigste Hämoglobinopathie. Molekulare Ursache ist eine Punktmutation der β -Kette des Hämoglobins. Zusammengefasst werden darunter die homozygote HbS-Hämoglobinopathie (HbSS), die HbS- β -Thalassämie, die HbS- α -Thalassämie und die Hb-SC-Krankheit, alle samt Mutationen des β -Globingens.

Es kommt zur Bildung von wasserunlöslichem HbS, das bei niedrigem O₂-Partialdruck kristallisiert. Dadurch entsteht bei Hypoxien, ausgelöst durch körperliche Anstrengung, Infektionen oder Aufenthalt in großen Höhen, die namensgebende Sichelform der Erythrozyten mit Mikroembolien, Infarkten in verschiedenen Organen und schweren hämolytischen Krisen.

Nach dem 4. Lebensmonat kann es zu plötzlichen Gefäßverschlüssen im Bereich von Hand und Fuß kommen, später im 2. und 3. Lebensjahr sind vor allem Knochen und Gelenke betroffen. Abdominelle Schmerzkrisen sind durch Infarkte in verschiedenen Bauchorganen bedingt. Bei optimaler Therapie können die Patienten bis über 50 Jahre alt werden.

Im Blutbild finden sich neben einer ausgeprägten Anämie (Hb 6-10 g/dl) erhöhte Retikulozytenwerte, eine starke Aniso- und Poikilozytose sowie Sichel- und Targetzellen. Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine Hämoglobin-Elektrophorese mit HbS-Nachweis oder molekularbiologischen HbS-Nachweis. HbF liegt zwischen 5 und 15%, höhere HbF-Werte verbessern die Prognose.

Hämoglobin C

In Westafrika liegt die Rate der HbC-Defekträger bei 25%. HbC entsteht durch eine Punktmutation der β -Globinkette. Heterozygote sind klinisch stumm, die homozygote HbC-Anlage führt zu einem Krankheitsbild, das durch eine leichte bis mittelschwere hypochrome, normo- bis makrozytäre Anämie und Splenomegalie gekennzeichnet ist.

Das Hämoglobin besteht nahezu komplett aus HbC, der Anteil an HbF ist leicht erhöht, HbA fehlt. Die Überlebenszeit der Erythrozyten ist verkürzt bei vermehrter Sequestration der Zellen in der Milz. In der Regel ist keine Therapie erforderlich.

Hämoglobin SC

Besteht gleichzeitig eine heterozygote Anlage für HbS und HbC, führt dies zur HbSC-Krankheit. Der Verlauf entspricht dem der Sichelzellerkrankheit, ist aber weniger ausgeprägt. In manchen Regionen Afrikas sind bis zu einem Viertel der Bevölkerung betroffen.

Hämoglobin E

Mit über 30 Millionen Betroffenen kommt HbE in Südostasien besonders häufig vor und ist damit die dritthäufigste Hämoglobinopathie weltweit. HbE entsteht ebenfalls durch eine Punktmutation der β -Globinkette. Heterozygote HbE-Träger sind klinisch unauffällig, zeigen aber im Blutbild eine Mikrozytose und Targetzellen. In der Hb-Elektrophorese findet sich 30% HbE.

Bei Homozygoten (nur HbE, HbA₂, HbF ev. leicht erhöht, HbA fehlt) findet sich eine leichte mikrozytäre Anämie sowie eine leichte Splenomegalie. Compound-Heterozygote für HbE und β -Thalassämie haben eine klinisch sehr variable Symptomatik bis zu der einer β -Thalassaemia major.

Hämoglobin D

Hämoglobin D kommt mit einer Häufigkeit von ca. 3 % in Indien vor, ist jedoch in geringerer Frequenz weltweit verbreitet. Auch HbD entsteht durch eine Punktmutation der β -Globinkette. Heterozygote HbD-Träger sind klinisch stumm und ohne hämatologische Auffälligkeiten. In der Hb-Elektrophorese findet sich 35-40% HbD.

Bei den ebenfalls klinisch unauffälligen homozygoten Merkmalsträgern findet sich labordiagnostisch ausschließlich HbD, eine Mikrozytose und eine leichte Anämie. Wie beim HbS/HbC kann die Kombination von HbD/HbS klinisch einer Sichelzellerkrankung gleichen.

Diagnostik

Ein Hinweis für die Diagnostik lässt sich über den *Mentzer-Index* (MCV (in fl) /Erythrozytenzahl (/pl)) gewinnen. Werte über 13 sprechen bei Erwachsenen eher für eine Eisenmangelanämie oder eine Anämie bei chronischer Entzündung, Werte unter 13, demnach mit besonders vielen und kleinen Erythrozyten, können auf eine Thalassämie hinweisen.

Hinweise für eine Thalassämie sind leicht oder deutlich erhöhte *Retikulozytenzahlen* auf Grund der Hämolyse sowie die Diskrepanz zwischen einer nur geringen Anämie bei ausgeprägten morphologischen Veränderungen der Erythrozyten (Aniso- und Poikilozytose, Polychromasie, basophile Tüpfelung, Targetzellen).

Als Eingangsdagnostik beim Verdacht auf β -Thalassämien und Hämoglobinopathien empfiehlt sich daher neben dem *Blutbild* (Hämoglobin, MCV, Retikulozyten und mikroskopisches Blutbild) eine *Hämoglobinelektrophorese*, mit der der überwiegende Teil der β -Thalassämien und Hämoglobinopathien festgestellt werden kann. Bei quantitativen Veränderungen der normalen Hämoglobinfraktionen, HbA, HbA₂ und HbF, sowie beim Auftreten von anomalen Hämoglobinen kann eine molekulargenetische Untersuchung angeschlossen werden, sofern eine entsprechende Einwilligungserklärung des Patienten vorliegt.

α -Thalassämien werden mit der Hämoglobinelektrophorese nur bei der HbH-Krankheit im Säuglingsalter erfasst. Träger einer heterozygoten α -Thalassämie zeigen als Neugeborene oder Säuglinge meist ein HbH und Hb-Bart's. Die Untersuchung muss aber in den ersten zwei Lebensmonaten erfolgen, da pathologische Hämoglobine später nicht mehr nachweisbar sind. Bei älteren Patienten ergibt sich der Verdacht auf eine α -Thalassaemia minor durch eine anderweitig nicht erklärbare Hypochromie, evt. Mikrozytose, evt. milde Anämie und Retikulozytose. Nur eine molekulargenetische Untersuchung kann hier Gewissheit bringen.

Die Untersuchung von Eltern, Geschwistern und Partnern eines Patienten beim Vorliegen einer Thalassämie oder strukturellen Hämoglobinopathie ist ggfs. anzuraten. Ein Humangenetiker sollte in schwerwiegenden Fällen hinzugezogen werden.

Normalwerte ab 2 Jahre

Hämoglobin-A > 96,5 %, Hauptbestandteil

Hämoglobin-A₂ < 3,5 %; Nebenbestandteil

Hämoglobin-F < 2 %; fetaler Ursprung

Irreg. Hämoglobine negativ

Erworbene HbF-Erhöhen bis zu 10 % finden sich bei perniziöser Anämie, paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, aplastischer Anämie etc.

Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978-129 oder Herr Dr. Schröder unter 0211-4978-182 zur Verfügung.

Rinderbandwurm (*Taenia saginata*)

In Mitteleuropa spielt unter den Bandwürmern besonders eine Infektion des Menschen mit dem Rinderbandwurm eine Rolle, wobei die Häufigkeit der Infektion von der Herkunft und den Lebens- und Ernährungsgewohnheiten des Bandwurmträgers abhängt.

Der Mensch ist bei den intestinalen Bandwurminfektionen als Endwirt mit den zwittrigen adulten Würmern infiziert, die aus einem Kopf (Scolex) und einer großen Zahl von Gliedern (Proglottiden) bestehen. Die abgestoßenen reifen Glieder des Rinderbandwurmes können Eigenbewegung zeigen und den Darm des Menschen durch den Anus aktiv verlassen. *Taenia*

saginata erreicht in der adulten Form eine Länge von bis zu 10 m, wobei etwa ein Fünftel des Wurmes aus reifen, ausgewachsenen Gliedern besteht, die fortlaufend abgestoßen werden. Pro Monat produziert ein Bandwurm etwa 400 reife Glieder, die jeweils etwa 100.000 Eier enthalten. Die Eier können bereits im Darm aus den abgelösten Gliedern austreten und in den Darminhalt gelangen, oder sie werden durch Zerfall der Proglottiden in der Außenwelt freigesetzt.

Gelangen die Eier dann in den Darm eines Zwischenwirts (Rind), lösen sich im Magendarmkanal des Rindes die Eihüllen auf, der Embryo wird im Dünndarm freigesetzt, bohrt sich in die Darmwand und gelangt dann mit dem Blut in die Muskulatur, wo er sich zur infektiösen Finne entwickelt, welche in der Skelettmuskulatur jahrelang infektionstüchtig bleiben kann. Der Mensch infiziert sich schließlich durch den Genuss von rohem, nicht tiefgefrorenem oder ungemachtem finnenhaltigen Rindfleisch. Die Finnenkapsel wird durch den Magensaft aufgelöst, der Kopf des Wurms stülpt sich heraus und heftet sich an die Dünndarmwand. Die Präpatenzzeit (Zeit zwischen Infektion und Beginn der Ausscheidung von Proglottiden) beträgt mindestens 2-3 Monate, die Lebensdauer des adulten Wurms kann 25 Jahre überschreiten.

Die meisten Träger eines adulten Bandwurms sind asymptomatisch oder beschreiben unspezifische Beschwerden wie z.B. „Wühlen im Leib“, Juckreiz in der Analgegend, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation-Durchfälle, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Schwindelgefühle. Potenziell lebensbedrohliche Situationen wie eine durch den Bandwurm hervorgerufene Appendizitis, akute Cholezystitis, Pankreatitis oder Ileus sind selten.

Wichtigster diagnostischer Hinweis auf eine Rinderbandwurminfektion ist der Abgang meist noch beweglicher, reifer Proglottiden mit dem Stuhl. Dabei führt die Eigenbeweglichkeit der Proglottiden nicht selten zu Fehldiagnosen, wenn diese für selbständige Würmer gehalten werden. Die Differenzierung gegenüber Proglottiden anderer Bandwurmart ist im unfixierten Quetschpräparat durch die Anzahl der Uterusäste möglich. Nach Anreicherung kann ebenso der Nachweis von Eiern in einer Stuhlprobe mittels mikroskopischen Präparats gelingen. Eine Bluteosinophilie fehlt meist. Antikörperuntersuchungen

spielen für die Diagnostik einer intestinalen Taeniasis keine Rolle (sie sind jedoch von großer Bedeutung zur Diagnose eines Befalls mit Finnen des Schweinebandwurms (Zystizerkose)).

Der Nachweis von Proglottiden und/oder Eiern stellt – auch bei asymptomatischen Infizierten – immer eine Behandlungsindikation dar. Wirksam ist Praziquantel (10mg/kg, Einzeldosis), ebenso Niclosamid oder Mebendazol. Die Prophylaxe fußt auf dem Verzicht von Verzehr rohen oder ungenügend erhitzten Rindfleisches. Auch Einfrieren (-18°C, 5 Tage) tötet die Finnen ab. Als Bekämpfungsmaßnahmen dienen zudem Fleischbeschau und das Verhindern der Ausbringung menschlicher Fäkalien (Abwasser) auf Weideflächen. Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Gehrt unter 0211-4978-221 oder Frau Dr. Helmer unter 0211-4978-168 zur Verfügung.

Neuer Grenzwert für Blei im Trinkwasser

Der Grenzwert für Blei im Trinkwasser wurde in den letzten Jahrzehnten mehrfach herabgesetzt, zuletzt am 01.12.2013 von 0,025 mg/l auf aktuell 0,010 mg/l. Dieser Grenzwert ist in Trinkwasser, das durch Bleirohre geflossen ist, in der Regel nicht einzuhalten. Ist ein Austausch der Bleirohre bisher nicht erfolgt, sind Vermieter und Wasserversorger verpflichtet, die Verbraucher darüber zu informieren.

Auswirkungen der Bleiaufnahme

Bereits die regelmäßige Aufnahme kleiner Bleimengen kann zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen. Bei Erwachsenen wird Blei ausgeschieden oder in den Knochen eingelagert. Kinder nehmen im Vergleich zu Erwachsenen wesentlich mehr Blei aus der Nahrung oder dem Trinkwasser auf. Insbesondere bei Ungeborenen, Säuglingen und Kleinkindern kann die vermehrte Aufnahme von Blei deshalb zu einer Schädigung des Nervensystems („Blei macht dumm“) und einer gestörten Blutbildung führen.

Wo können Bleirohre vorkommen?

Gebäude, die nach 1973 errichtet wurden, sind i. d. Regel nicht betroffen, weil seitdem in ganz Deutschland keine Bleirohre mehr verwendet wurden. Häufig wurden aber auch schon früher andere Materialien (z. B. Kupfer) eingesetzt.

Aber auch andere Bauteile können Blei in das Trinkwasser abgeben. Dazu gehören Bauteile aus verzinktem Stahl sowie Rohrverbinder, Armaturen, Apparate und Pumpen aus Kupferlegierung. Der Bleigehalt dieser Werkstoffe wurde in den letzten Jahren jedoch deutlich reduziert.

Was ist zu tun?

Alle Hausbesitzer sollten prüfen, ob in der Trinkwasser-Installation Bleileitungen vorhanden sind. Diese erkennt man an ihrer graublauen Farbe. Bei unter Putz liegenden oder überstrichenen Rohren kann ein Installateur zu Rate gezogen werden. Bleileitungen sollten schnellstmöglich und vollständig gegen besser geeignete Rohrleitungen ausgetauscht werden. Bei Vorhandensein von Bleileitungen oder einem diesbezüglichen Verdacht kann eine Trinkwasseruntersuchung Aufschluss über eine mögliche Grenzwertüberschreitung für Blei geben.

Grundsätzlich sollte zum Trinken oder der Zubereitung von Speisen kein Wasser verwendet werden, das mehr als vier Stunden in den Leitungen gestanden hat. Wenn der Wasserhahn länger nicht genutzt wurde, sollte man das Wasser so lange ablaufen lassen, bis es gleichbleibend kühl aus der Leitung kommt. Das Ablaufwasser kann für andere Zwecke (z. B. als Wasch-, Gieß- oder Putzwasser) genutzt werden. Für weitere Fragen steht Ihnen Frau Dr. Engels-Schwarzlose unter 0211-4978-190 zur Verfügung.

Quantitative Bestimmung von Paracetamol im Blut

Die quantitative Bestimmung von Paracetamol im Blut wird nicht mehr in unserem Laboratorium durchgeführt, Ergebnisse sind daher nur werktags mit einer Zeitverzögerung von mindestens einem Tag zu erhalten!

Umstellung Lp(a)-Bestimmung

Im Zuge der notwendig gewordenen Umstellung der Lp(a)-Bestimmung können insbesondere bei Apheresepatienten Verlaufsbetrachtungen erschwert sein. In Einzelfällen können wir nach Rücksprache die zusätzliche Bestimmung mit „Altreagenz“ durchführen.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In zunehmenden Maße wünschen Kollegen in Krankenhäusern oder Praxen eine papierlose Form der Auftragserteilung von Laboruntersuchungen („order/entry“). Nachdem dies im Krankenhausbereich schon als Routine bezeichnet werden kann, können wir Ihnen jetzt auch im niedergelassenen Bereich dazu interessante Möglichkeiten anbieten. Bei Interesse Ihrerseits können Sie sich gerne mit uns per Mail oder Fax unverbindlich in Verbindung setzen.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Stephan Schauseil

LABOR DÜSSELDORF

MEDIZINISCHE LABORATORIEN DÜSSELDORF

Nordstraße 44 • 40477 Düsseldorf

Telefon (0211) 4978-0, Fax: (0211) 4930612

Email: info@labor-duesseldorf.de

www.labor-duesseldorf.de

ärztliche apparate-gemeinschaft

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: info@apparategemeinschaft.de

www.apparategemeinschaft.de

- Ich bin an der papierlosen Auftragserteilung interessiert
- Ich bin an der Einrichtung der LabApp interessiert.
- Ich möchte den Newsletter per E-Mail erhalten.
- Ich bitte um Zusendung des neuen Kompendiums
- Ich bitte um den Besuch des Außendienstes.

Absender: